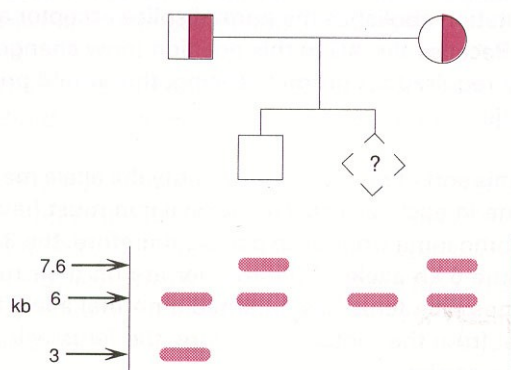
CORSO INTEGRATO DI GENETICA

AA - 2011/2012

ESERCIZI

LEZIONI:

- n. 31 - 10/11/2011
- n. 32 - 15/11/2011
- n. 50 - 07/12/2011

(1) Una coppia sarda di rivolge a voi per una consulenza genetica poiché, nel corso di uno screening di popolazione, entrambi i partner sono risultati portatori di β-talassemia. La coppia ha già avuto un figlio sano e non portatore. La signora è incinta e vorrebbe sapere se il feto è affetto. Tutti membri di questa famiglia sono stati sottoposti ad analisi del DNA per determinare un polimorfismo VNTR al 5' del gene della β-talassemia (gene per ……………..........) ottenendo il seguente mostrato in figura. Il feto è affetto?

(2) Considerate un incrocio tra due individui con i seguenti genotipi (tutti i loci segregano indipendentemente):

femmina maschio
AaBbCCDdEE (x) AABbCcDdEe

a) Qual è la probabilità che un qualsiasi gamete femminile sia AbCdE?
b) Qual è la probabilità che un qualsiasi zigote sia EE?
c) Qual è la probabilità che un qualsiasi zigote sia AabbCcddEE?
d) Qual è la probabilità che un qualsiasi zigote sia omozigote in tutti i loci?

(3) Assumete che avere le fossette sia un carattere autosomico dominante. Supponete che in una famiglia entrambi i genitori e il figlio abbiano le fossette, mentre la figlia no. Disegnate il pedigree e attribuite il genotipo ai membri di questa famiglia.

(4) Nell'uomo i genotipi DD e Dd sono fenotipicamente Rh positivi (Rh+), mentre i genotipi dd sono Rh negativi (Rh-).

a) se un uomo Rh+ e una donna Rh- hanno un figlio Rh- quale dovrebbe essere il genotipo dell'uomo?
b) Se un uomo Rh+ e una donna Rh- hanno sei figli, tutti Rh+, quale dovrebbe essere il genotipo dell'uomo?

(5) Assumete che il colore degli occhi e il colore dei capelli siano caratteri monogenici, determinati da geni che segregano indipendentemente. I fenotipi mostrano i seguenti rapporti di dominanza: occhi scuri (S) dominate su occhi chiari (s) e capelli neri (N) dominate su cappelli biondi (n).
a) Dato l'incrocio SsNn (x) ssnn; qual è la proporzione di prole attesa con occhi scuri e capelli neri?
b) Dato l'incrocio Ssnn (x) Ssnn, qual è la probabilità che il primo figlio sia biondo con occhi scuri? E biondo con occhi azzurri? E che abbia occhi azzurri e capelli scuri?

(6) Quali gameti e in quali proporzioni produce un genotipo doppio eterozigote AaBb, con i due loci associati in cis e distanti tra loro 16 unità di mappa?

(7) Una coppia ha avuto sei figli. Sfortunatamente entrambi i genitori sono eterozigoti per la fibrosi cistica. Qual è la probabilità che
a) il primo figlio sia normale?
b) tutti i figli siano normali?
c) tutti i figli abbiano la malattia?
d) un figlio normale sia eterozigote per la fibrosi cistica (portatore)?

(8) Due giovani fratelli hanno un disordine genetico che è letale entro i 20 anni nel 40 % dei casi.
a) Qual è la probabilità che nessuno dei due fratelli sopravviva fino a 20 anni?
b) Qual è la probabilità che entrambi i fratelli sopravvivano fino a 20 anni?
c) Qual è la probabilità che almeno uno dei due fratelli sopravviva fino ai 20 anni?

(9) Se una donna eterozigote per un allele che causa una malattia a trasmissione X-dominante sposa un uomo fenotipicamente normale, come potranno essere i fenotipi dei loro figli e con quale probabilità?

(10) Considerate una famiglia in cui entrambi i genitori siano eterozigoti per l'anemia falciforme e la madre inoltre abbia cecità ai colori. Quale sarà la proporzione attesa di ciascun fenotipo (incluso il sesso) nei figli di questa coppia?

(11) La Fenilchetonuria (PKU) è una malattia a trasmissione autosomica recessiva causatala una anomalia biochimica che determina problemi neurologici. L'incidenza della malattia è di circa 1 affetto ogni 14.000 nuovi nati.
A) Il vostro professore di genetica vi chiede di calcolare il numero di eterozigoti per PKU che potrebbero esservi trai i 120 studenti presenti in aula.

B) Quale rischio ha ciascuno di questo studenti portatori di avere figli affetti se sposa un/una non consanguineo/a? Dimostrare di seguito i calcoli effettuati

1. nessuno
2. pari a quello di una qualsiasi coppia sana, senza sordità in famiglia
3. circa 1 su 25
4. circa 1 su 60
5. circa 1 su 120
6. circa 1 su 240
7. non si può calcolare senza applicare teorema di Bayes
8. circa 1/14000

(12) Il 90% circa della popolazione riesce ad arrotolare la lingua. Questa caratteristica è geneticamente determinata da un allele dominante. Calcolate le frequenze alleliche e genotipiche.

(13) Gli studenti di una scuola vengono esaminati per la capacità di sentire il sapore della feniltiocarbammide (amaro). La capacità di sentirne il sapore è dominate sulla incapacità di sentirlo. Tra i 1242 studenti il 67.8% sono riusciti a sentire tale sapore. Qual è la frequenza attesa dei due alleli?

(14) In una popolazione sono stati osservati i seguenti genotipi:

Genotipo	**Numero**
HH	40
Hh	45
hh	50

a) Calcolate le frequenze genotipiche e le frequenze alleliche osservate in tale gruppo di individui.
b) Calcolate il numero di genotipi attesi qualora la popolazione sia in equilibrio di Hardy-Weinberg.
c) Per determinare se una popolazione è in equilibrio di Hardy-Weinberg si applica il test statistico del chi-quadrato, che permette di confrontare il numero di genotipi osservati con quello degli attesi e stimare se vi è una differenza che NON è dovuta al caso, quindi se la popolazione NON è in equilibrio di Hardy-Weinberg. Applicato a questo caso, il test ha dato il seguente risultato: χ^2 = …. p = 0,000128. Il che significa che………………………………………………………………..
…………………………………………………………………………………………………
……… quindi la popolazione ……….. in equilibrio di Hardy-Weinberg.

(15) Aldo è sano, ma proviene da una grande famiglia in cui è presente una malattia autosomica dominante con penetranza pari al 90%. La madre di Aldo è affetta. Qual'è il rischio che il primo figlio di Aldo sia affetto?

(16) Renzo e Lucia hanno entrambi un fratello affetto da fibrosi cistica. La coppia ha già avuto tre figli sani.
a) Qual'è il loro rischio a priori di essere portatori?
b) Qual'è il rischio di avere un figlio affetto in una *qualsiasi* gravidanza?
c) Qual'è il rischio che il loro prossimo figlio nasca affetto.

(17) Renzo e Lucia sono Veneti e hanno entrambi un fratello affetto da fibrosi cistica.
La coppia desidera conoscere il rischio che il loro figlio nasca affetto, se sottoponendosi allo screening delle mutazioni CF:
a) Entrambi risultano negativi al test
b) Renzo risulta negativo al test e Lucia risulta portatrice della mutazione F508del
c) Lucia risulta negativa al test e Renzo risulta portatore della mutazione F508del
La sensibilità del test nella popolazione di origine della coppia è 85%

(18) Elisa si rivolge ad un consulente genetico per conoscere il suo rischio di avere un figlio affetto da Distrofia Muscolare di Duchenne (malattia X-linked recessiva). Il fratello Andrea e lo zio materno (Giorgio) sono infatti affetti dalla malattia. Il valore della CPK in Elisa è nella norma.
Non si conosce la mutazione presente nella famiglia, ma è stato determinato il genotipo di un marcatore biallelico vicino al locus DMD (θ=0,04), ottenendo il seguente risultato: Elisa e la madre 1-2; Andrea e Giorgio: 1; padre di Elisa: 2. Tutti gli individui della famiglia sono stati identificati.
Disegnare il pedigree ed eseguire il calcolo di rischio richiesto.

Livelli di CPK in femmine normali e portatrici

Femmine	**Livello CPK**	**Proporzione**
normali	normale	100%
portatrici	normale elevato	1/3 2/3

(19) Elisa si rivolge ad un consulente genetico per conoscere il suo rischio di avere un figlio affetto da Distrofia Muscolare di Duchenne (malattia X-linked recessiva). Lo zio materno è infatti affetto dalla malattia ed è affetto anche il cugino, unico figlio della zia materna. Andrea e Luca, fratelli minori di Elisa, sono entrambi sani. Tutti gli individui della famiglia sono stati identificati.
Disegnare il pedigree ed eseguire il calcolo di rischio richiesto.

(20) Quali fenotipi produce il seguente incrocio e con quali frequenze: AaBbCc x AABBCc (A, B, C, alleli dominanti); Cambiano le frequenze se il primo individuo è omozigote per l'allele recessivo al primo locus?

(21) Dal genotipo AaBb vengono prodotti i seguenti gameti:

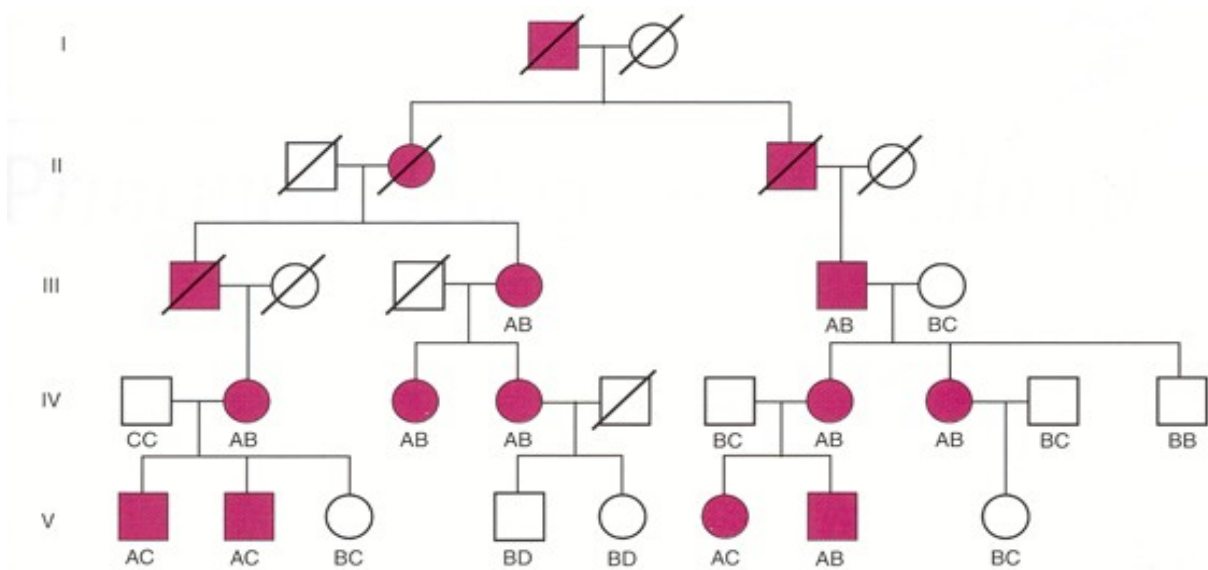
AB = 28 gameti
Ab = 472 gameti
aB = 469 gameti
ab = 31 gameti

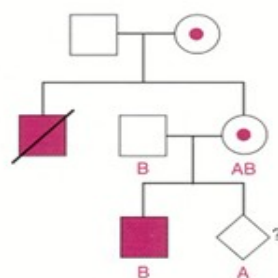
I due loci sono associati o indipendenti?
E' possibile determinare la distanza genetica tra i due loci?

(22) Una probanda che soffre di una patologia non identificata si rivolge ad un consulente genetico. Basandosi sui dati che seguono, a) costruire il pedigree e b) determinare il tipo di ereditarietà.
Il nonno materno della probanda è affetto dalla patologia in questione. La madre della probanda non è affetta dalla patologia ed è la più giovane di 5 figli, di cui i primi 3 maschi. La probanda ha la sorella maggiore affetta dalla patologia, ma i fratelli più giovani, due gemelli, non sono colpiti (un maschio e una femmina). Tutti gli individui colpiti dalla patologia sono stati individuati.

(23) Una "probanda" è affetta da una patologia genetica che è presente in entrambi i genitori. Ha una sola sorella, maggiore, che non mostra il carattere. La probanda ha sposato un uomo che non presenta la sua stessa malattia e ha avuto 5 figli. Il più grande è un maschio, seguito da una femmina, poi da un altro maschio e poi da 2 gemelle identiche. Solo la secondogenita non mostra il carattere.
a) Costruire il pedigree
b) Determinare il tipo di ereditarietà
c) Qual è il genotipo del marito della probanda per il carattere in questione?

(24) Francesca è incinta per la seconda volta. Il primo figlio, Carlo, è affetto da FC.
Francesca ha due fratelli, Giovanni e Daniele, ed una sorella, Anna. Daniele e Anna non sono sposati. Giovanni è sposato con una donna non imparentata, Sara, ed ha una figlia di 2 anni, Elena. I genitori di Francesca sono Roberto e Viola. La sorella di Viola, Barbara è la madre del marito di Francesca, Igor, che ha 25 anni. Non ci sono precedenti casi di FC in famiglia.
a) Disegnare il pedigree
b) Qual è il modello di trasmissione della FC? Qual è il rischio di essere ammalato per il 2° figlio di Francesca?
c) Quali persone in tale albero genealogico sono eterozigoti obbligati?

(25) Nel seguente albero genealogico segrega una malattia genetica.
Le lettere indicano i genotipi al locus polimorfico in linkage con il locus malattia.

a) Che tipo di ereditarietà segue la malattia?
b) E' possibile identificare il cromosoma che porta l'allele malattia?

(26) Il seguente pedigree mostra un esempio di diagnosi molecolare di una malattia genetica, mediante l'uso di un polimorfismo del DNA in linkage, con una distanza di mappa di circa 5 cM tra il locus polimorfico e il gene responsabile della patologia.
- Che tipo di ereditarietà segue la malattia?
- Qual è la fase più probabile nella madre del probando?
- Quale considerazione si può fare sullo stato del feto per la seguente diagnosi prenatale?

(27) Nella famiglia precedentemente descritta, il nonno materno disponibile per l'analisi del DNA mostra l'allele B al locus linked.
Questo risultato può influenzare la determinazione della fase nella madre?
Che conclusione si può trarre per il figlio affetto?
Quale considerazione si può fare ora sullo stato del feto?

(28) La famiglia Rossi ha un figlio neonato al quale è stata diagnosticata una sospetta fibrosi cistica. Viene richiesta una diagnosi molecolare della famiglia per confermare la patologia. Come si procede?

(29) Luca e Angela, hanno entrambi familiarità per una patologia a trasmissione AR (es. galattosemia): il padre di Luca e il nonno materno di Angela ne erano infatti affetti.
La coppia desidera sapere quale è la probabilità che nasca loro un figlio affetto da questa patologia / galattosemico. Dimostrare i calcoli effetuati.
a) 1/4
b) 1/16
c) 1/8
d) 1/32
e) molto vicina a 0

(30) Nel seguente albero genealogico è presentata una famiglia in cui segrega l'Emofilia A, malattia X-linked recessiva. In questa famiglia non è stato possibile identificare la mutazione responsabile della malattia nel gene per il Fattore VIII della coagulazione. Parte degli individui di questa famiglia sono stati sottoposti ad analisi di un RFLP (sito per Bcl I) presente in un introne del gene (vedi foto gel di seguito).
Le ragazze IV-4 e V-1 desiderano conoscere se sono portatrici della malattia. Cosa possiamo rispondere loro?